Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio bei der Ratte

- Bestimmung des Natrium und Kalium in Urin, Serum und Gehirn -

Hanns-Jürgen Reulen

1962

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München
Direktor: Professor Dr. R. Zenker

WASSER- UND ELEKTROLYTVERÄNDERUNGEN NACH EXPERIMENTELLER COMMOTIO BEI DER RATTE

- Bestimmung des Natrium und Kalium in Urin, Serum und Gehirn -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

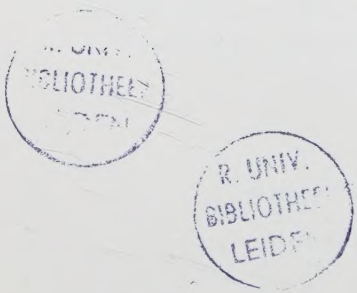
vorgelegt von
Hanns-Jürgen Reulen
aus Laichingen

München 1963

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ed. Weber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. A. Hermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.62



UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	4
III.	Methodik	5
	1. Veränderungen der täglichen Na- und K-Ausscheidung und der Harnmenge bei Commotio cerebri gegenüber Kontrolltieren	5
	2. Veränderungen des Elektrolytgehaltes in Urin, Serum und Gehirn am 1. Tage	6
	3. Bestimmung des aktiven Transports	7
IV.	Ergebnisse	9
	A. Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium	9
	B. Veränderungen der Serumelektrolyte	10
	C. Wasser- und Elektrolytbewegung im Gehirn	11
V.	Besprechung der Ergebnisse	12
VI.	Zusammenfassung	15
VII.	Abbildungen und Tabellen	16
VIII.	Literaturverzeichnis	24
IX.	Lebenslauf	31

R. U. V. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0013

EINLEITUNG

Das Problem des Hirnödems ist eng verbunden mit dem der Bluthirnschranke. Stoffe aus dem Blut, die eine normale Bluthirnschranke nicht oder nur in geringem Maße zu passieren vermögen, finden sich beim Hirnödem jenseits der Schranke im Hirngewebe (WALLACE). Beim Ikterus des Erwachsenen z.B. tritt eine Gelbfärbung aller Organe, auch der Dura, der Meningen, des Plexus chorioideus und des Infundibulums auf, die Hirnsubstanz selbst aber bleibt ungefärbt. Eine Anfärbung findet sich erst nach einer Schädigung der Schranke. Diese grundlegenden Beobachtungen GOLDMANN's, ähnlich bereits früher von EHRLICH und LEWANDOWSKY erkannt, zeigten die Besonderheit der Stellung der Hirnkapillaren. MANERY und BALE zeigten die Bedeutung der Bluthirnschranke für die Passage von Natrium. Dieses Ion, radioaktiv markiert als Na^{24}, braucht nach i.v.-Gabe zum Konzentrationsausgleich im Muskel nur einige Sekunden bis Minuten, der gleiche Konzentrationsausgleich ins Hirngewebe dauert mehrere Stunden (BAKAY, DAVSON, CROW). Für den Übertritt von Ph^{32} wurden sogar mehrere Tage gemessen (BAKAY).

Nachdem das Hauptinteresse der Betrachtung beim Hirnödem auf die Bluthirnschranke gelenkt worden war, wurden solche Schrankenstörungen - in der englischsprachigen Literatur plastisch als Schrankenzusammenbruch bezeichnet - vielfach nachgewiesen. GERLACH und BECKER beobachteten bei Katzen, denen eine experimentelle Commotio gesetzt wurde, im Bereich der grauen Substanz eine deutlich erhöhte Durchlässigkeit für Astraviolett gegenüber Kontrolltieren. Nach der Gabe von Methylenblau, normalerweise impermeabel, färbte sich die graue Substanz im Bereich der Läsion stark an (QUADBECK und RANDERATH). Auch Na^{24} (BAKAY) und Ph^{32} (QUADBECK und HELMCHEN, LASSEN und NEFF) finden sich in den nach einer Commotio geschädigten Gebieten sofort in hohen Konzentrationen. WALLACE erbrachte dann erstmals den Nachweis einer Vermehrung von Wasser und Elektrolyten in der ödematösen Umgebung von Hirntumoren. Ähnliche Befunde einer gestörten Impermeabilität der Schranke wurden auch für das experimentelle Hirnödem nach Schädeltrauma mitgeteilt (EICHELBERGER und KOLROSS, statistisch nicht gesichert; CLASEN und Mitarbeiter, WINDLE und ROMBACH, statistisch gesichert).

Abgesehen von den Forderungen der Pharmakologie war das Hirnödem der Anstoß für die ersten hypothetischen Vorstellungen über das Phänomen der Schranke; sie wurde in der Kapillarwand und den umgebenden Strukturen gesucht. Über die Lokalisation der Schranke in den verschiedenen Teilen der kapillaren Begrenzung herrschte Uneinigkeit (BAKAY). PAPPENHEIMER schlug für den Durchtritt der Moleküle und anderer Stoffe ein Porenmodell der Hirnkapillare vor. Nach seinen rechnerischen Ergebnissen sollten etwa 0,2 % der Kapillarwände mit Poren besetzt sein, ein Porenradius von 30 - 45 Å könnte dann die beobachteten Passagemengen an Wasser und lipoidlöslichen Stoffen erklären. Die elektronen-optischen Beobachtungen NISSING und ROLLHÄUSER's zeigten aber, daß sich in dem Grundhäutchen sowie der ganzen Kapillarwand keine Poren finden, daß vielmehr ein ununterbrochenes Gefüge besteht.

Anhänger einer anderen, nahezu ebenso alten Theorie, sehen die Eigenschaft der Bluthirnschranke nicht in morphologischen Hindernissen, sondern in einer Abneigung des Hirngewebes selbst, gewisse Stoffe aufzunehmen (KING). HESS betonte, die Wirkung der Bluthirnschranke sei an die Grundsubstanz des Gehirns gebunden. Diese, ein PAS-positives Material - später von ihm als Mucopolysaccharid beschrieben - nennt er "extracelluläre Grundsubstanz". Sie fehlt bei noch ungeborenen Meerschweinchen, war aber bei erwachsenen Tieren vorhanden. QUADBECK und HELMCHEN bringen die Tatsache, daß das thixotrope Verhalten der grauen Substanz erst nach der Geburt ausgebildet wird, zu dem Zeitpunkt also, wo auch die Besonderheiten der Bluthirnschranke zum ersten Mal gefunden werden, in Zusammenhang mit der Funktion der Schranke.

In den letzten Jahren machte eine Reihe von Autoren, welche den Hirnstoffwechsel untersuchten, auf Vorgänge aufmerksam, welche sich beim Übertritt der Substanzen vom Blut ins Gehirn abspielten. GEIGER, der die Glucoseumsetzung im Gehirn studierte, kommt zur Ansicht, daß ihre Aufnahme nur über eine Anzahl enzymatisch gesteuerter, komplexer chemischer Reaktionen möglich ist. Dasselbe gilt für viele Aminosäuren (WAELSCH). Glutamin vermag die Bluthirnschranke zu passieren, nicht dagegen Glutaminsäure; sie muß im Gehirn selbst synthetisiert werden (LAJTHA). Daß der Übertritt vieler Stoffe an Stoffwechsel- und Transfer-Mechanismen gebunden ist, zeigt die Empfindlichkeit der Bluthirnschranke für Zellgifte und Antimetaboliten (DOBBING). Nach Euphyllingabe z.B. kommt es zu einer massiven Zunahme der Passage von Ph^{32} (QUADBECK und SACHSSE). Auf diese Ähnlichkeit der Charakteristika der Schranke mit denen von Zell-

membranen machten viele Autoren aufmerksam (DAVSON, DOBBING, GEIGER, FORD, LAJTHA, TSCHIRGI u. a.); bei dieser Vorstellung bekommt die Lipoidlöslichkeit einer Substanz oder die Ionendissoziation bei dem pH des Plasma als Voraussetzung für eine Schranken-Passage eine einleuchtende Bedeutung.

Das morphologische Korrelat zu diesen Befunden liefern elektronen-optische Beobachtungen. So finden HAGER sowie SHIMODA im Gehirn die Kapillaren von unmittelbar sich anschließenden Astrozytenfortsätzen umgeben, sodaß kein perivasculärer Raum besteht. Der Stofftransport ins Gehirn muß also über die Kapillarwand und die Barriere des Enzym- und Stoffwechselsystems der Zellmembran des sich anschließenden Astrozyten ablaufen (HAGER). Im Hirngewebe selbst erfolgt er transcellulär (GERSCHENFELD u. Mitarb.; EDSTRÖM; SHIMODA), die Rolle des Interstitiums übernimmt die Astroglia (GERSCHENFELD, WALD u. ZADUNAISKY). Dafür sprechen zwei Beobachtungen: einmal ist das Interstitium sehr klein, zum anderen wird beim Hirnödem die Vermehrung des Wassers ausschließlich in den Astrozyten, also nicht im EZR gefunden (HAGER; DE ROBERTIS, GERSCHENFELD u. WALD; SCHULTY; SHIMODA).

Im allgemeinen ärztlichen Denken spielt die Vorstellung eine große Rolle, die Zunahme von Wasser und Ionen beim Hirnödem entstehe durch eine "Schrankenstörung" mit passivem Austritt von Serumflüssigkeit, obwohl bereits eine Anzahl von Untersuchungen vorliegen, die den Austausch von Na und K an der Zellgrenze einer aktiven Funktion der Zellwand zuschreiben (RIECKER und BUBNOFF). So zeigen Erythrozyten (KOSZOREK, RIECKER) und Muskelzellen (THORN, GROSS) unter dem Einfluß von Aldosteron und Cortexon Wasser- und Elektrolytveränderungen. Daneben spielen bei der Ausbildung des Hirnödems auch extracerebrale Vorgänge eine bisher wenig beachtete Rolle; BRILLMAYER konnte das an Patienten mit einem akut-excessiven Hirndruck beobachten. Im Serum dieser Patienten fand sich eine Erhöhung von Na und Cl, ein leichter Abfall des K, im Urin ein deutlicher Abfall der Na- und Cl-Ausscheidung, keine wesentliche Änderung des K und vor allem ein deutlicher Anstieg der Corticoid- und 17-Ketosteroidausscheidung, also ähnliche Vorgänge, wie sie in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren bei anderen Ödemen - infolge eines Herzversagens, beim nephrotischen Syndrom, beim Ascites usw. - beschrieben worden sind.

PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Untersuchung sollte nachgeprüft werden, ob nach einer experimentellen Commotio eine Vermehrung des Wasser- und Elektrolytgehaltes bei Rattenhirnen auftritt und nach welchem Zeitpunkt diese frühestens gefunden werden kann. Aus den Ergebnissen sollte versucht werden, Rückschlüsse auf einen "aktiven Transport" des Na und K an der Bluthirnschranke und dessen Störung oder Zusammenbruch nach einem traumatischen Hirnödem zu ziehen. Zudem erschien die Klärung der Frage wichtig, in welchem Umfang eine Na-Retention im Hirngewebe von einer Verminderung der Rückresorption in den Nierentubuli und evtl. Serumveränderungen abhängig ist.

METHODIK

Alle Versuche wurden mit männlichen Albinoratten im Gewicht von 310 ± 6 g durchgeführt. Die Tiere wurden einzeln in Diuresekäfige eingesetzt, deren Verdunstungsquotient vorher bestimmt und zu den gemessenen Harnvolumina addiert werden mußte. Jeweils Gruppen von 4 oder 6 Tieren bildeten ein Kollektiv, zur Hälfte aufgeteilt in Kontrollen und Commotiotiere.

Zu den Untersuchungen wurde das traumatische Hirnödem gewählt, weil hierüber die meisten Berichte vorliegen, zum anderen, weil Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt in eine feste zeitliche Relation zum Schädeltrauma gesetzt werden können. Die Hirnerschütterung wurde in leichter Äthernarkose durch einen Schlag auf den Kopf mit einem von QUADBECK und RANDERATH beschriebenen Apparat ausgeführt, entsprechend der Größe der Tiere kam er etwas abgeändert zur Verwendung (Abb. 1).

Um eine Hirnerschütterung zu erzeugen, muß der Kopf frei beweglich sein, damit er eine Beschleunigung erhalten kann (HALLERVORDEN und QUADBECK; DENNY-BROWN). Sie war im Experiment für verschiedene Tiere auf 8,62 m/sec^2 festgestellt worden (DENNY-BROWN und RUSSEL), entsprechend dem beim Menschen errechneten Wert von 8,48 m/sec^2 (DOW und Mitarb.). Wir benutzten eine Beschleunigung von 8,39 m/sec^2. Der Schlag wurde auf die temporofrontale Region ausgeführt, das Vorhandensein einer Commotio cerebri mit dem Ausfall des Cornealreflexes kontrolliert.

Versuchsanordnungen

1. Veränderungen der täglichen Na- und K-Ausscheidung und der Harnmenge bei Commotio cerebri gegenüber Kontrolltieren

In einem Vorversuch waren im Urin der Commotiotiere die Veränderungen der Konzentration von Na und K und der 24 Std.-Menge gegenüber Kontrolltieren bestimmt worden:

Zum Nachweis der Normalausscheidung wurde der Harn 24 Std. lang von 6 Uhr früh bis 6 Uhr früh in Einzeldiuresekäfigen gesammelt, am nächsten Morgen 6 Uhr, um einen Einfluß des Narkosestress auszuschließen, alle Tiere mit Äther leicht narkotisiert und bei der Hälfte eines jeden Kollektivs eine Commotio gesetzt. Der Harn wurde nun über 6 Tage jeweils in

24-Std.-Perioden von 6 Uhr bis 6 Uhr früh gesammelt. Als Trinkflüssigkeit erhielten die Tiere 35 cm^3/Tier/Tag, das Futter wurde ad libitum angeboten. Vor Beginn jeder Meßperiode wurden die Käfige mit Aqua dest. gewaschen, am Ende der Meßperiode das Drahtnetz und der Harnsammeltrichter mit 10 cm^3 destilliertem Wasser gespült und die Spülflüssigkeit mit dem Sammelharn vereinigt. (Der extrarenale Flüssigkeitsverlust wurde dabei nicht berücksichtigt; die Ausscheidung durch die Niere wurde einmal in % der Aufnahme, zum andern als ml/Ratte und mÄq/Tier angegeben.)

2. Veränderungen des Elektrolytgehaltes im Urin, Serum und Gehirn am 1. Tage

Am Vorabend des Versuches wurde das Futter abgesetzt, bis zum nächsten Morgen erhielten die Tiere nur Leitungswasser ad libitum. Der erste Tag nach der Hirnerschütterung wurde in mehrere Perioden aufgeteilt. Um gleiche Diuresegrößen innerhalb gleicher Zeitabschnitte zu erhalten, wurde die Flüssigkeitszufuhr ausschließlich peroral mit der Magensonde gedeckt. Jeweils 13 cm^3 einer 0,45 % NaCl-Lösung/Tier wurden infundiert. BRUNNER, KUSCHINSKY und PETERS (1958a) fanden, daß nach der oralen Gabe von 10 + 8 ml destilliertem Wasser pro Ratte die Maximaldiurese 50 - 60 min nach der Wassergabe erreicht war und von den 18 ml nach 150 min. 15,98 ± 0,31 ml/Ratte ausgeschieden waren. Als Zeitintervall zwischen den einzelnen Gaben der Kochsalzlösung benutzten wir deshalb 3 Std., da aufgrund der angegebenen Werte und ihrer kleinen Standardabweichung die Diurese nach dieser Zeit beendet sein dürfte. Während des Versuchs erhielten die Ratten nichts zu fressen.

Die erste Belastung erfolgte 6^{00}h früh. Die erste Sammelperiode wurde als Ausgangswert benützt. Um 9^{00}h wurde bei der Hälfte der Tiere eines jeden Kollektivs eine Commotio gesetzt und alle Tiere in Äthernarkose wieder mit 13 cm^3 NaCl-Lösung belastet. 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Stunden nach der Hirnerschütterung wurden bei den Tieren jeweils in Äthernarkose weitere Belastungen mit der gleichen Menge Flüssigkeit vorgenommen. Die letzte Sammelperiode von der 18. bis 24. Stunde verlief über 6 Stunden. Jeweils nach den verschiedenen Zeitintervallen wurden die Tiere in Äthernarkose aus den Carotiden entblutet; 13 Tiere ohne Wassergabe, 16 Tiere 2 Std. nach der Commotio, 18 Tiere nach 3, 18 Tiere nach 6, 10 Tiere nach 12 und 20 Tiere 24 Std. nach der Commotio. Zwei Blut-

proben wurden anschließend 10 min. scharf zentrifugiert zur Bestimmung von Natrium und Kalium im Serum. Sofort nach der Entblutung wurde die Schädeldecke vorsichtig geöffnet, das Gehirn (einschließlich Kleinhirn) am Hirnstamm abgetrennt, herausgenommen und in einem zuvor gewogenen verschließbaren Schälchen aufgefangen. Das Schälchen mit dem Organ wurde dann erneut gewogen, die Differenz zwischen dem ersten und zweiten Gewicht als Gesamtgewicht des Gehirns angenommen. Der Wassergehalt wurde durch 48-stündiges Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bei 100 - 110° C bestimmt.

Zur Untersuchung des Na- und K-Gehaltes wurden die getrockneten Gehirne mit einem Mörser zu einem feinen, homogenen Pulver zerrieben, das anschließend 48 - 50 Std. lang mit 15 Teilen 0,75n HNO_3 zu einem Teil Trockenpulver bei Zimmertemperatur extrahiert wurde (BRUNNER 1958c). Der Natrium- und Kaliumgehalt dieser Extraktion, als auch des Serums und des Urins wurde nach passender Verdünnung und nach Herstellung von Eichkurven flammenphotometrisch gemessen. (Flammenphotometer Eppendorf). Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte wurden nach konventionellen statistischen Methoden berechnet. Als Mittelwertsvergleich diente die Zweigruppenstreuungszerlegung von SNEDECOR, t-Verteilung nach STUDENT. Korrelationsberechnungen wurden nach den Angaben von SNEDECOR durchgeführt.

Um etwas über die Elektrolyt- und Wasserbewegung zwischen Blut und Gehirn aussagen zu können, müssen die Elektrolytkonzentrationen der beiden Verteilungsräume bekannt sein. Eine Änderung der Elektrolytkonzentration im Gehirn könnte man sowohl durch osmotische Wasserbewegung als auch durch "aktiven Kationen-Transport" erklären; erst durch die Berechnung der Konzentrationsgradienten für Na und K zwischen Serum und Gehirn läßt sich die Leistung des "aktiven Transports" unabhängig von Wasserbewegungen erkennen. Die Analyse der Na/K-Quotienten, bzw. der Vergleich des Quotienten des intravasalen Raumes mit dem des Gehirns läßt eine Koppelung der Transportprozesse und einen evtl. hormonellen Einfluß sichtbar werden.

Die Bestimmung des "aktiven Transports" nach diesem Verfahren stützt sich auf zwei Voraussetzungen: 1. der extracelluläre Raum ist nicht sehr groß und kann bei der Berechnung vernachlässigt werden und 2. das Volumen des Extracellulärraumes verändert sich bei der Ausbildung des Ödems nicht. Auskunft über die Ausdehnung des EZR gab das Elektronenmikroskop: Im Gehirn fehlt ein wesentlicher Extracellulärraum, er besteht

lediglich aus Fugen von 150 - 200 Å Breite zwischen den Membranen benachbarter Strukturen (WYCKOFF und YOUNG; SCHULTY, FARQHUAR und HARTMANN; HAGER; SHIMODA). HORSTMANN und MEVES errechnen das Volumen dieses Intervellularfugensystems auf etwa 5 - 7 % des Gesamthirngewebes. Die von physiologischer Seite angegebenen Werte sind nur bedingt zu verwerten, da sie im Gehirn den sog. Astrogliaraum einnehmen (GERSCHENFELD), der wie GERSCHENFELD, HAGER, SHIMODA annehmen, hier die Stelle eines EZR übernimmt. Um einen exakten Vergleich zwischen Kontrolltieren und Commotiotieren zu ermöglichen, darf sich der EZR nach dem Trauma nicht verändern. DE ROBERTIS, GERSCHENFELD und WALD, HAGER; HAGER, HIRSCHBERGER, BREIT und SCHOLZ und SHIMODA finden bei elektronenoptischen Beobachtungen die Flüssigkeitsaufnahme nach Auftreten eines peritraumatischen Ödems auf das Astrozytenplasma beschränkt; die anderen cellulären Elemente wie das Perikaryon und der Anteil der Neuronen zeigen keine Schwellung (GERSCHENFELD, WALD, ZADUNAISKY). Zu einer Vergrößerung des EZR kam es dabei nicht (HAGER).

In der rechnerischen Methodik wurde folgendermaßen verfahren:

Aus dem Gesamt-Na- und K- (mÄq/100 g T.G. [+]) und H_2O-Gehalt (%F.G. [++]) wurden die Gesamtelektrolytanteile a in mÄq/100 g F.G. bestimmt.

$$a = \frac{\text{Elektrolytgeh.(mÄq/100g T.G.)} \quad (100\text{-\% Ges.} H_2O\text{-Gehalt})}{100}$$

Die Konzentration des Gesamthirnraumes (Astrogliaraumes) ergab sich als:

$$\text{Konz.} = \frac{a}{\%\ H_2O} \cdot 100\ (\text{mÄq/1000 ml})$$

Die Versuche wurden von Januar bis November 1960 im stereotaktischen Labor der Chirurgischen Universitäts-Klinik durchgeführt.

[+] T.G. = Trockengewicht
[++] F.G. = Feuchtgewicht

ERGEBNISSE

A. Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium

Am ersten Tag nach der Commotio ist die Na-Konzentration des Urins der Tiere, die eine Hirnerschütterung erhielten, deutlich gegenüber den Kontrolltieren abgesunken (Abb. 2). Erst ab dem 6. Tag steigt sie über die Kontrollwerte an. Die Kaliumwerte verändern sich nicht wesentlich. Als signifikant können die Na-Werte des 1. Tages nicht diskutiert werden, weil die Tiere nicht gleich große Wassermengen aufnahmen und ein absoluter Vergleich der Wasserausscheidung deshalb nicht möglich war.

Dieses Ergebnis war der Anlaß, den zeitlichen Verlauf der Ausscheidung des 1. Tages genauer zu untersuchen und Störungen durch eine orale Belastung deutlicher zum Ausdruck zu bringen. Nach der 3-stündigen oralen Gabe von 13 cm^3 einer 0,45 % NaCl-Lösung nehmen die ausgeschiedenen Wassermengen kontinuierlich von der ersten bis zur achten Belastung zu. Die Natriumkonzentration des Urins steigt von der 1. Belastung sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Commotiotieren an, erreicht bei der 4. und 5. Belastung den Charakter einer isotonischen "Salzdiurese" - auch die ausgeschiedenen Wassermengen entsprechen während diesem Zeitabschnitt den zugeführten Flüssigkeitsmengen - und überschreitet dann ab der 6. Belastung in der Ausscheidung sowohl die infundierte Wassermenge als auch die darin enthaltene Na-Konzentration. Die Kaliumkonzentration fällt von der ersten bis zur achten Belastung kontinuierlich ab; die erhöhte Ausscheidung von Natrium führt demnach zu einer Einsparung an Kalium (Tab. 1).

Bei dem Mittelwertsvergleich der Wasserausscheidung finden sich die Werte der Commotiotiere von der 2. bis 7. Belastung unter die Norm gesenkt, bei der Kalium- und Natrium-Ausscheidung ist eine leichte Erhöhung gegenüber den Kontrollen vorhanden.

Die differenten Einzelwerte liegen aber bei einer statistischen Auswertung noch außerhalb der Signifikanzgrenze von $p < 0,05$, im ganzen betrachtet können die Werte trotzdem als different diskutiert werden; eine Zusammenfassung der 2. bis 7. Belastung bei der Wasserausscheidung und der 6. bis 8. Belastung der Kaliumausscheidung ergibt nämlich eine statistisch gesicherte Abweichung.

Noch deutlicher bringt dies die Gesamtausscheidung als Summe aller 8 Belastungen zum Ausdruck (Tab. 2). Die Gesamtwasserausscheidung der Commotiotiere ist mit 94,5 ± 1,7 ml/Tier signifikant gegenüber der Norm mit 100,4 ± 2,8 ml/Tier gesenkt. Der ausgeschiedene Harn der Kontrollen enthält insgesamt 7407 ± 102 µÄq Na/Tier und 1355 ± 41 µÄq K/Tier, der Harn der Commotiotiere 6948 ± 68 µÄq Na/Tier und 1433 ± 29 µÄq K/Tier. Sowohl die Natrium- als auch die Kaliumgesamtausscheidung unterscheiden sich demnach signifikant.

Bei einer genaueren Betrachtung fällt auf, daß von der insgesamt mit der Magensonde zugeführten Wassermenge die Kontrollen 96,5 % und die Tiere mit einer Commotio 91 %, von der zugeführten Natriummenge die Kontrollen 92,5 % und die Commotiotiere 86,5 % ausschieden. Die im Organismus der Tiere zurückgehaltene Flüssigkeit hätte bei den Kontrolltieren eine Konzentration von 166 mÄq/1000 ml, bzw. 110 mÄq/1000 ml bei den Tieren, die eine Hirnerschütterung erhielten.

Trotzdem diese rechnerische Analyse gegen eine hormonelle Rückresorption des Na-Jons bei den Commotiotieren spricht, vielmehr das Wasser vermehrt durch die Wand der Nierentubuli rückresorbiert zu werden scheint, ist eine solche nicht ausgeschlossen; der verkleinerte Na/K-Quotient sowohl bei der Ausscheidung der 24-Stunden-Portionen, als auch bei der Gesamtausscheidung nach oralen Infusionen, deuten in der Richtung eines Aldosteronähnlichen Effekts. Die quantitativ höhere Wasserresorption würde dann diesen Effekt verdecken.

Über ein zeitliches Verhältnis der Wasser- und Natriumrückresorption ist mit Hilfe der gefundenen Daten nichts auszusagen.

B. Veränderungen der Serumelektrolyte

Nach der oralen Gabe von 0,45 % NaCl-Lösung ändern sich die Natrium- und Kaliumkonzentrationen der einzelnen Belastungen im Serum der Commotiotiere nicht signifikant gegenüber unbehandelten Tieren (Tab. 3). Allerdings sind die Streuungen von Tier zu Tier sehr groß, sodaß vielleicht eine Zunahme der Na-Konzentration, wie man sie aufgrund der Mittelwerte der 6.-24. Stunde anzunehmen glaubt, verschleiert wird. Eine echte signifikante Zunahme findet sich dagegen bei einem Vergleich der Tiere vor der Behandlung mit den Commotiotieren 24 Stunden nach dem Schädeltrauma. Diese Zunahme ist auch bei den Kontrolltieren zu verzeichnen,

statistisch allerdings nicht gesichert. Die Werte der Kaliumkonzentration erfahren im Verlauf des Versuches keine Änderung.

C. Wasser- und Elektrolytbewegung im Gehirn

Nach 8-facher Belastung mit je 13 cm^3 einer 0,45 % NaCl-Lösung ist der Wassergehalt der Rattenhirne, welche eine Commotio erlitten, sowohl gegenüber Kontrollhirnen als auch gegen den Vorversuch signifikant angestiegen. Überraschend war der Befund, daß der Wassergehalt der Kontrollhirne nach 24 Std. signifikant gegenüber dem Vorversuch abgefallen war. Bei einem Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen war eine statistisch gesicherte Erhöhung des Natriumgehaltes der Gehirne von Commotiotieren nicht nachweisbar; sie wurde aber deutlich, wenn die Bestimmungen der 3. - 24. Std. zusammen betrachtet wurden (Tab. 4).

Die Zunahme von H_2O, Na und K im Hirngewebe stellt die Abb. 3 graphisch dar. Sie ist bei H_2O bereits 2 Std. nach der Commotio, bei Na nach der 3., bzw. K nach der 6. Std. wahrzunehmen. Der 2 bzw. 3 Std. nach dem Trauma gefundene Abfall des absoluten Na- und K-Gehaltes ist interessant, für eine Signifikanz sind die Streuungen zu groß. (Die größere Streuung ist durch die gegenüber der Wassergehaltsbestimmung ungenaueren Methode zu erklären).

Die Tab. 5 veranschaulicht den Vorgang der Wasser- und Elektrolytbewegung an der "Bluthirnschranke". Zwischen Blut und Astrogliaraum sind bei den Kontrolltieren sowohl für Na als auch für K hohe Konzentrationsgradienten vorhanden, wenn auch das Konzentrationsgefälle für Na zum Astrogliaraum, das für K zum Blut hin gerichtet ist. Diese Konzentrationsdifferenz zeigt einen Transport, das Gefälle seine Richtung an. Die Zufuhr von 0,45 % Kochsalzlösung per os führt bei den Normaltieren zu keiner Änderung der Gradienten.

Auch bei den Commotiotieren zeigte sich nach dem Trauma weder eine signifikante Konzentrationsänderung, noch eine solche der Konzentrationsgradienten gegenüber den Normaltieren. Der Zuwachs des absoluten Wasser-, Na- und K-Gehaltes beweist aber einen Einstrom dieser Substanzen in den Astrogliaraum, wenngleich er mit einer geringen zeitlichen Verschiebung für Na und K gegenüber dem Wassereinstrom erfolgt (Tab. 5).

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die angewandte Methodik ermöglichte eine signifikante Zunahme des Wasser-, Natrium- und Kalium-Gehaltes der Gehirne nach einem experimentellen Hirntrauma nachzuweisen. Das schien uns die Voraussetzung für eine Untersuchung des Wasser- und Elektrolytaustausches an der sog. Bluthirnschranke zu sein. Es konnte jedoch bei den Vorversuchen der intravasale Raum - sein Volumen geben GELL, POLIS und BAILEY mit 4,9 % an - und seine evtl. Vergrößerung oder Verkleinerung nach dem Schädeltauma nicht erfaßt werden. Die frühzeitige Vermehrung des Wasser- und Ionengehaltes des Gehirns nach dem Trauma in unseren Versuchen zeigt die Abb. 3. CLASEN, COOKE u. a. konnten einen Anstieg bereits ab der 1. Stunde post commotionem feststellen; histologisch lassen sich die strukturellen Zeichen eines Ödems schon 5 min. nach dem Trauma nachweisen (PETERS, PETERS u. SELBACH, ZÜLCH).

Unsere Untersuchungen bei Normaltieren haben gezeigt, daß zwischen Serum und Astrogliaraum beträchtliche Konzentrationsunterschiede für Na und K vorliegen; die Tatsache, daß die Konzentrationsgefälle für Na und K umgekehrt verlaufen, beweist, daß diese Grenze nicht eine einfache impermeable Schranke darstellt, vielmehr nach beiden Seiten ein Transportsystem besitzt. Dieses muß in die morphologische Grenzfläche, nämlich die Kapillarwand und die Astrozytenmembran lokalisiert werden.

Die Feststellung eines Transportmechanismus an der Grenzfläche zwischen Blut und Gehirn ist nicht neu, bereits DAVSON hat darauf hingewiesen, und schon früher CROW und TSCHIRGI. Die schon angeführten biochemischen Arbeiten von GEIGER, GEIGER u. a., WAELSCH, LAIJTHA definierten diesen Mechanismus endgültig als Stoffwechsel- und Enzymsystem, als deren Sitz nach den elektronenoptischen Unterlagen von HAGER; GERSCHENFELD u. Mitarb.; SHIMODA u. a. die Zellwand des perivasculären Astrozyten betrachtet werden muß. Für die verschiedenen Substanzen müssen spezifische Stoffwechselmechanismen vorhanden sein (DOBBING). Solche für den K- und Na-Transport interessieren hier.

PALADE; MOORE u. RUSKA finden im Cytoplasma der Kapillarendothelien Bläschen ("vesicles") mit Durchmessern von 50 - 57 mμ. Die Autoren sind der Ansicht, die Gebilde stellen Abschnürungen der Zelloberfläche dar, welche sich durch das Cytoplasma bis zur Basalmembran bewegen und

einem Stofftransport dienen. Schon BARGMANN äußerte Zweifel, ob diese Hypothese für sämtliche Substanzen richtig ist, zumindest für die Weitergabe von Ionen ist ein anderer Mechanismus anzunehmen, denn die Geschwindigkeit der "Ionenpermeation" ist sehr viel größer als die einer Weitergabe kolloidaler Partikel. Wir möchten glauben, daß eine Versorgung des Gehirns auf diesem Wege allein nicht ausreicht.

Einzelbeobachtungen über den Ionenübertritt zeigen einen Einfluß von sog. Carriersubstanzen, so wurde für das Natrium als Carrier das Phosphatidylserin und für Kalium Cerebrosidschwefelsäure gefunden (FOLCH-PI). In diesem Transfer-Mechanismus scheint die Carboanhydrase, welche im Gehirn in großer Menge gefunden wird (ASHBY, GARZOLI u. SCHUSTER), eine zentrale Bedeutung zu haben; durch die Verschiebung des Gleichgewichts $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H^+ + CO_3^-$ unter Bildung von Wasserstoffionen und sekundärer Förderung des Plasmaanionen- und Kationenaustausches soll dieses Enzym analog den Vorgängen in den Nierentubuli zugunsten des Natriumübertritts eingreifen (TSCHIRGI, FROST u. TAYLOR). Versuche mit einem Carboanhydrasehemmer, welcher im Sinne einer kompetitiven Hemmung auf die Katalyse der Reaktion einwirkt, zeigen die Verletzlichkeit des Vorganges (TSCHIRGI, FROST u. TAYLOR). EDSTRÖM zeigte das Erlöschen mit dem Tode.

Die fast vollständige Aufrechterhaltung der Gliaraum-Isotonie beim Hirnödem (Tab. 5) trotz der absoluten Zunahme von H_2O, Na und K im Gehirn, sowie die fehlende Änderung der Konzentrationsgradienten und der Na/K-Quotienten schließen eine grobe Schädigung der Kapillarwand oder der anliegenden Astrozytenmembran aus; von SHIMODA sowie NISSING und ROLLHÄUSER wird dies elektronen-optisch nachgewiesen. Die Vorstellung, das Hirnödem nach einem Schädeltrauma entstehe durch eine strukturelle "Schrankenstörung", einer gesteigerten Permeabilität für die Serumflüssigkeit, muß nach unseren Untersuchungen abgelehnt werden. Es wäre dann zu erwarten, daß sich die Konzentrationsgradienten für Na stark verkleinern, die für K vergrößern, also den Konzentrationsverhältnissen im Serum angleichen. In unseren Versuchen trifft das jedoch nicht zu (Tab. 7). Aus den Daten schließen wir vielmehr, daß diese Zunahme beim intakten Astrozytenstoffwechsel mit Hilfe eines Natriumausstoßes verhindert wird, wie das für Erythrozyten (WILBRANDT) und Muskelzellen (WOODBURY) auch bereits nachgewiesen wurde. Die gering ansteigende (nicht signifikante) Konzentration des Na im Astrogliaraum bei Commotio-

tieren läßt das vermuten. Beim Hirnödem ist dieser "aktive Transport" oder Natriumausstoß gestört, die Möglichkeit dazu ist auf 2 Wegen gegeben: durch direkten Einfluß auf das Carriermolekül oder indirekt durch eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels. Für den Nachweis des ersteren fehlen Beobachtungen; eine Schädigung des Stoffwechsels der perivasculären Astrozyten scheint tatsächlich vorzuliegen. GERSCHENFELD u. Mitarb. fiel in ihren elektronen-optischen Bildern eine strukturelle Auflösung der Mitochondrien dieser Zellen auf. Ähnliches bestätigen auch physiologisch-chemische Befunde, so beginnt sich bereits 5 min. nach einem experimentellen Trauma im Hirngewebe eine Steigerung des pH-Wertes abzuzeichnen (PETERS und SELBACH; STONE), eine Anhäufung von Milchsäure und sauren Phosphatiden (GURDJIAN, WEBSTER u. STONE), sowie ein Abfall des Phosphokreatins und des ATP (THORN, GERLACH). In Fortführung dieser hypothetischen Betrachtung lassen sich Untersuchungen von MEYER u. DENNY-BROWN anschließen. Die Ursache der "Säuerung" scheint eine Hypoxydose zu sein, im Sinne einer Unfähigkeit der Zelle, den Sauerstoff aufzunehmen oder zu verwerten. Unmittelbar nach der Commotio stellen sie nämlich ein reversibles Verletzungspotential fest und gleichzeitig steigt der O_2-Gehalt der Cortex deutlich an, was sie auf einen starken Abfall des Sauerstoffverbrauchs zurückführen. Ferner besteht eine verminderte EEG-Aktivität; diese nachlassende Polarisierbarkeit entspricht einer Depolarisierung der Zellmembran (WILLIAMS u. DENNY-BROWN).

In Übereinstimmung mit HOFMEISTER u. SCHÄFER bzw. METZ u. COOPER konnten wir im Urin der Commotiotiere einen deutlichen Abfall der Na-Konzentration vom 1. - 5. Tag nach der Commotio feststellen. Die Kaliumwerte ändern sich bei diesen 24-Std.-Portionen nicht wesentlich (Abb. 2). Erst eine starke Belastung der Tiere durch die oralen Infusionen deckte eine differenzierte renale Ausscheidungsstörung auch für Wasser und Kalium auf (Tab. 3). BRILMAYER, der neben diesen Urinveränderungen und dem auch bei uns nachweisbaren Anstieg des Natriumserumspiegels eine Vermehrung der Corticoidausscheidung im Harn beschrieb, gibt damit bereits einen Hinweis auf die Genese dieser Elektrolytverschiebungen. Das Verhalten der Elektrolytwerte der Urinausscheidung am 1. Tage, insbesondere die signifikante Verkleinerung des Na/K-Quotienten (Tab. 3) bei den Commotiotieren deutet auf einen aldosteronähnlichen Effekt hin.

Der Versuch, eine reziproke Beziehung zwischen der Na-Einlagerung im Gehirn und der Verminderung der renalen Na-Ausscheidung nachzuweisen, ließ sich rechnerisch nicht verwirklichen. Die Korrelationsberechnung ermittelte weder einen Zusammenhang noch eine Beeinflussung der Werte.
Einen sicheren Ausschluß aber erlaubt die zu geringe Anzahl der Versuche und die damit relativ hohe Signifikanz der Bestimmungen nicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Neueste Ergebnisse, die mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und physiologisch-chemischer Methoden über das Hirnödem und die Morphologie der sogenannten Bluthirnschranke gewonnen wurden, legten eine Untersuchung über das Verhalten des Natrium und Kalium an der "Bluthirnschranke" nahe.

Mit einer eigens entwickelten Versuchsanordnung gelang es, nach einem experimentellen Hirntrauma bei der Ratte ein Hirnödem zu erzeugen und statistisch gesicherte Abweichungen der Wasser-, Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin bzw. der Wasser-, Natrium- und Kaliumretention im Gehirn zu finden.

Bereits zwei Stunden nach dem Trauma ist der Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt der Rattenhirne angestiegen. Dieser Anstieg erfolgt kontinuierlich bis zum Versuchsabbruch nach 24 Stunden. Im gleichen Zeitraum werden erhebliche Mengen an Wasser und Natrium im Organismus retiniert; sowohl die Gesamtmenge als auch die Konzentration des Urins ist deutlich gegenüber den Kontrolltieren abgesunken. Die Kaliumausscheidung nimmt währenddessen bei den Tieren mit einem Hirnödem zu. Diese Veränderung und die angedeutete Natrium-Erhöhung im Serum legen die Vermutung einer hormonellen Beeinflussung nahe, ähnlich der eines Aldosteroneffekts.

Eine reziproke Beziehung zwischen Na-Einlagerung im Gehirn und der renalen Na-Retention konnte statistisch nicht gesichert werden.

Unter Zugrundelegung elektronen-optischer Beobachtungen erfolgte schließlich eine rechnerische Untersuchung der Na- und K-Bewegung an der "Bluthirnschranke". Das Ergebnis zeigt einen "aktiven Transport" für beide Ionen an der intakten Astrozytenmembran. Beim Hirnödem liegt eine Störung dieses 'aktiven Transports' vor, und es wird die Beziehung zum gestörten Zellstoffwechsel der perivàsculären Astrozyten beim Hirnödem diskutiert. Damit stehen die Befunde in voller Übereinstimmung mit den neuesten Beobachtungen der Elektronenmikroskopie am Zentralnervensystem.

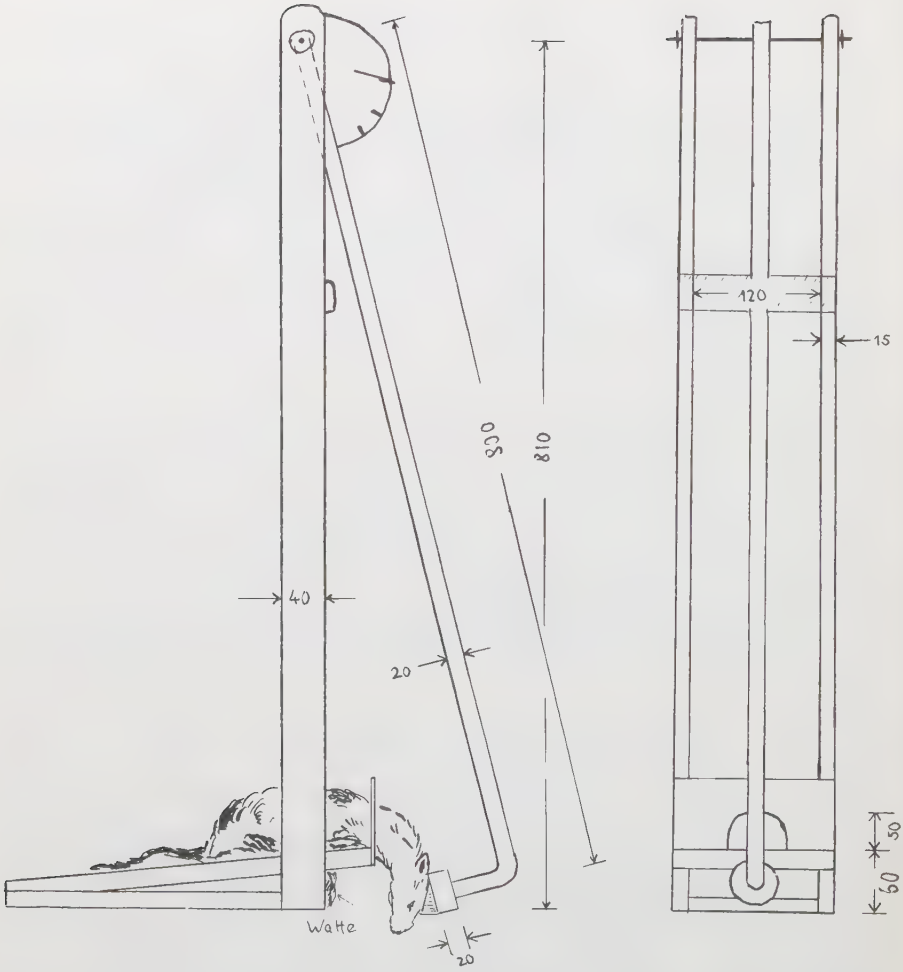


Abb. 1 Apparat zur Erzeugung der Commotio cerebri (Nach QUADBECK und RANDERATH, modifiziert entsprechend der Größe der Tiere). Durch jeweils gleiche Fallhöhe des Pendels konnte bei allen Tieren das Trauma mit derselben Beschleunigung gesetzt werden.

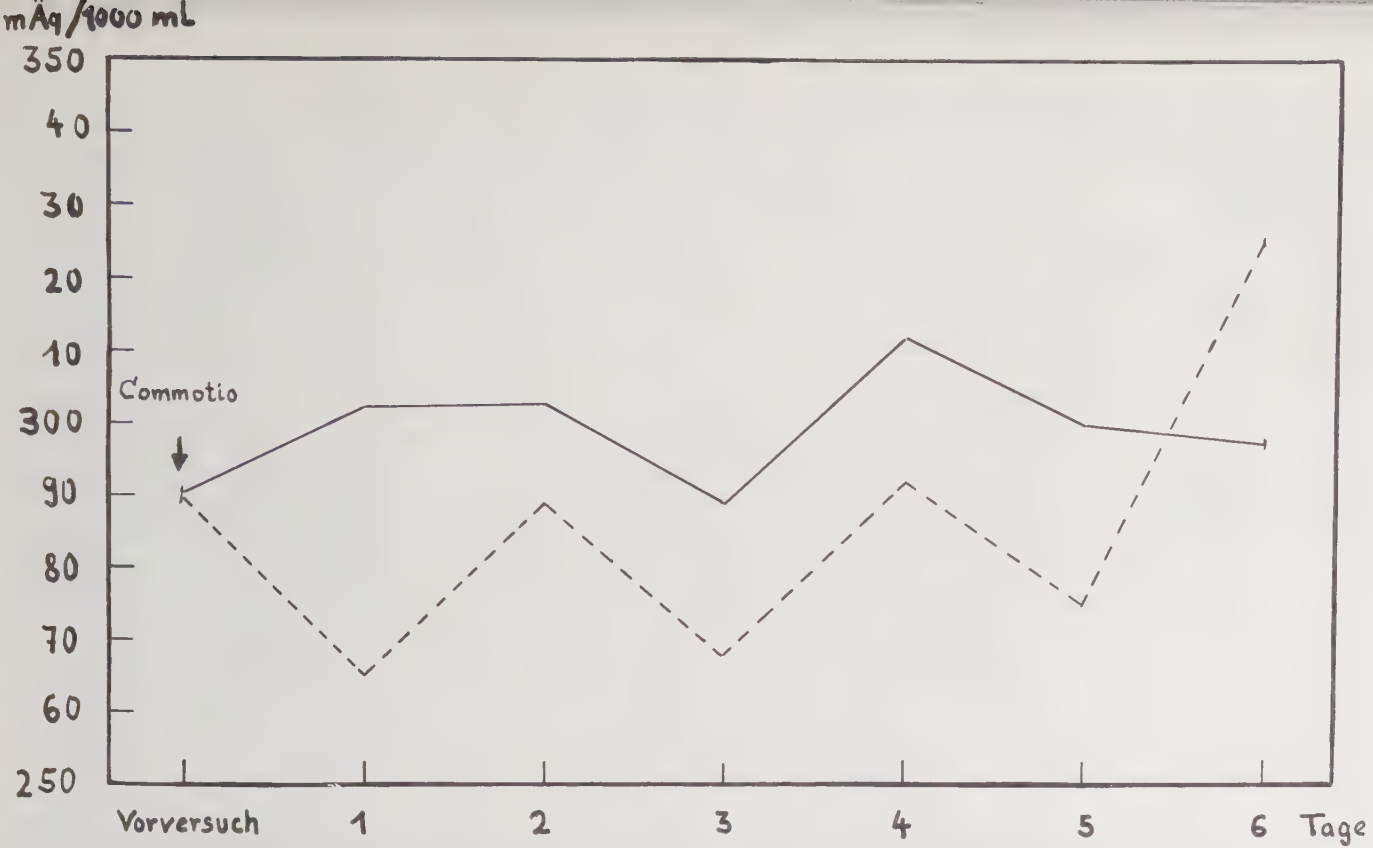


Abb. 2 Natrium-Konzentration des Urins vom 1. - 6. Tag nach experimenteller Commotio bei Gabe von 0,9 % NaCl-Lösung. Versuchsplan s. Methodik Teil 1 und Tab. 1. Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x}$. Die ausgezogene Linie entspricht den Werten der Kontrolltiere, die gestrichelte Linie denen der Commotiotiere.

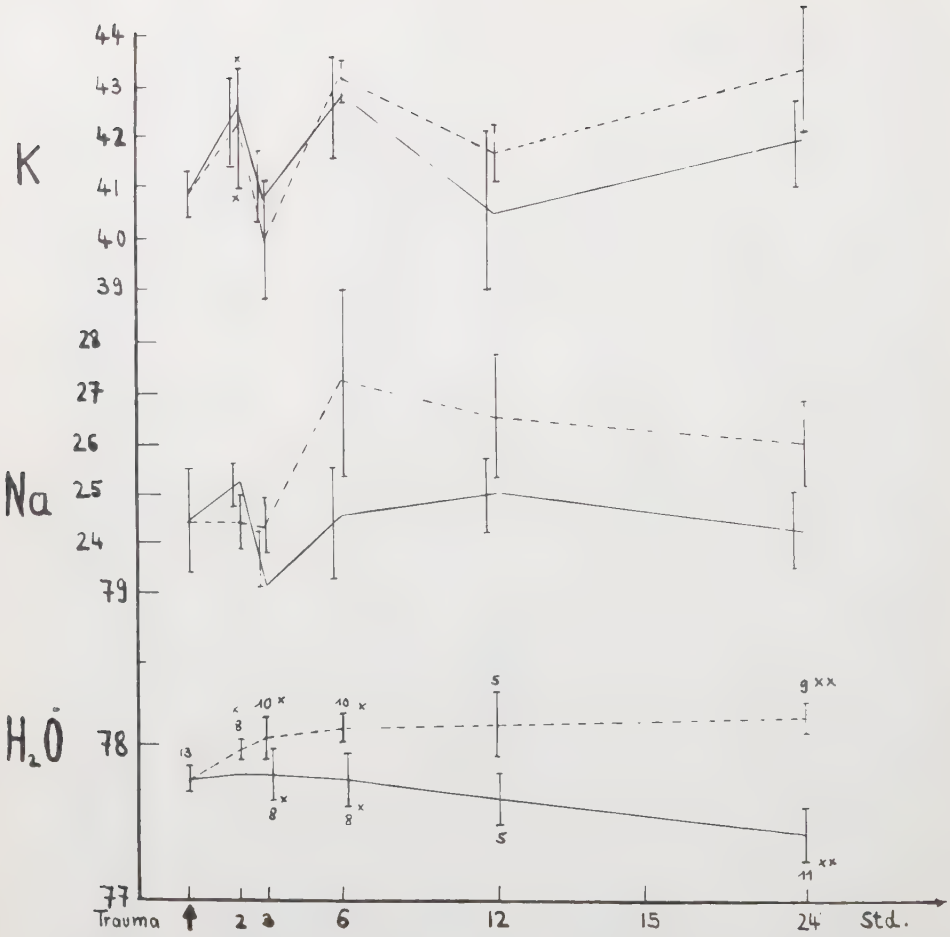


Abb. 3 Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt der Rattenhirne nach Commotio. Vergleich von Kontrolltieren mit Commotiotieren. Alle Tiere wurden jeweils 24 Std. lang alle 3 Std. mit 13 cm^3 0,45% NaCl-Lösung belastet. Wassergehalt der Gehirne in % Feuchtgewicht, Na- und K-Gehalt in mÄq/100 g Trockengewicht; Mittelwerte $\bar{x} \pm s\bar{x}$. Zu jedem Mittelwert ist die Zahl der Bestimmungen angegeben. Die Signifikanzen der Unterschiede wurden mit $p < 0,05$ = x, $p < 0,02$ = xx bezeichnet. Verglichen wurde die Kontrollgruppe mit der Commotiogruppe.
(Stat. Methode: Berechnung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte; t-Verteilung nach STUDENT). Die durch ausgezogene Linien verbundenen Werte sind die der Kontrolltiere, die durch gestrichelte Linien verbundenen Werte die der Commotiotiere.

Tabelle 1

Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium am 1. Tag nach 3-stündigen Gaben von 13 cm^3 0,45 % NaCl-Lösung

	Wasser ml Urin		Natrium mÄq/1000 ml Urin		Kalium mÄq/1000 ml Urin	
	Kontrolle	Commotio	Kontrolle	Commotio	Kontrolle	Commotio
1. Belastung Commotio	8, 11±0, 48(20)	8, 36±0, 48(22)	44, 88±4, 82(20)	35, 21±3, 54(22)	28, 32±1, 30(20)	24, 21±1, 00(22)
2. Belastung	10, 90±0, 50(20) [1)]	9, 99±0, 40(22) [1]	54, 01±4, 79(20)	52, 95±4, 04(22)	18, 80±1, 04(20)	18, 00±1, 20(22)
3. Belastung	12, 20±0, 47(18)	12, 38±0, 48(20)	65, 06±3, 67(18)	70, 00±3, 67(20)	12, 81±0, 75(18) [1]	17, 00±0, 75(20) [1]
4. Belastung	12, 68±0, 72(14) [1]	11, 04±0, 62(13) [1]	72, 86±4, 64(14)	75, 06±4, 88(13)	12, 23±1, 20(14)	13, 21±1, 10(13)
5. Belastung	13, 59±0, 52(12)	12, 54±0, 32(10)	78, 74±1, 26(12)	81, 52±3, 46(10)	13, 26±0, 70(12)	13, 26±0, 50(10)
6. Belastung	13, 34±1, 02(12)	13, 22±1, 35(10)	81, 61±3, 69(12) [1]	89, 99±2, 88 (9) [1]	11, 82±0, 75(12)	13, 47±1, 20(10)
7. Belastung	14, 00±1, 41 (9)	12, 86±0, 72 (9)	82, 92±2, 68 (9)	75, 98±5, 87 (9)	10, 75±0, 70 (9)	11, 62±0, 35 (9)
8. Belastung	14, 69±0, 60 (9)	15, 40±0, 81 (9)	96, 64±2, 27 (9)	93, 54±2, 45 (9)	10, 23±0, 40 (9)	11, 21±0, 25 (9)

Versuchsplan s. Methodik Teil 2. Angegeben sind jeweils $\bar{x} \pm s\bar{x}$; in Klammern die Zahl der Bestimmungen. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mit $p < 0,05 = 1$; $p\ 0,02 = 2$ und $p\ 0,01 = 3$ bezeichnet. Es wurde die Kontrollgruppe mit der Commotiogruppe verglichen. Verschiedenheiten in der Anzahl der Bestimmungen entstanden durch den Tod verschiedener Tiere. Ein Tier bekam nach der Behandlung Diarrhoe, die Werte wurden deshalb ausgeschlossen. (Statist. Methodik: Berechnung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte; t-Verteilung nach STUDENT).

Tabelle 2

Gesamtausscheidung am 1. Tag nach 3-stündigen oralen Gaben von 0,45 % NaCl-Lösung

	Kontrolle	Commotio
Wasser (ml/24 Std.)	100,43 ± 2,78 (9)[1]	94,55 ± 1,70(9)[1]
Natrium (µÄq/R/24 Std.)	7407 ± 96 [2]	6948 ± 68 [2]
Kalium (µÄq/R/24 Std.)	1355 ± 41 [2]	1433 ± 29 [2]

Ausscheidung in ml/24 Std. bzw. µÄq/Ratte/24 Std. Angegeben sind jeweils Mittelwerte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Die Signifikanzen wurden wie in Tabelle 1 bezeichnet. Die ausgeschiedenen Natrium- und Kaliummengen wurden aus den Mittelwerten der Tab. 1 errechnet, nachdem die Werte der 1. Belastung der Commotiogruppe an die der Kontrollen angeglichen war.

Tabelle 3

Natrium- und Kaliumgehalt des Serums

Zeit nach Commotio	Natrium (mÄq/1000 ml)		Kalium (mÄq/1000 ml)	
	Kontrollen	Commotiotiere	Kontrollen	Commotiotiere
Vorversuch	140,0 ± 1,34 (12)		6,06 ± 0,13 (12)	
Commotio →				
2 Std.	140,4 ± 2,26 (8)	138,1 ± 1,57 (8)	6,07 ± 0,38 (8)	5,81 ± 0,24 (8)
3 Std.	141,4 ± 2,34 (8)	142,6 ± 1,29 (10)	6,14 ± 0,37 (8)	6,41 ± 0,36 (10)
6 Std.	144,8 ± 4,41 (7)	147,6 ± 3,84 (8)	6,66 ± 0,37 (8)	6,90 ± 0,80 (7)
12 Std.	145,4 ± 5,32 (5)	147,1 ± 5,14 (5)	6,16 ± 0,49 (5)	5,18 ± 0,38 (5)
24 Std.	144,2 ± 1,89 (9)	146,7 ± 1,66 (9)	5,84 ± 0,30 (9)	6,18 ± 0,34 (9)

Versuchsplan s. Methodik Teil 2. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$; in Klammern die Anzahl der Bestimmungen. Na- bzw. K-Konzentration des Serums in mÄq/1000 ml Serum. Verglichen wurden einmal die Kontrollgruppe mit der Commotiogruppe, zum andern die Werte der verschiedenen Belastungen mit dem Vorversuch. Signifikanzen wurden dabei nicht gefunden. Die große Streuung der 12. Std. beruht auf der Zusammenfassung der Werte der 9. und 15. Std. zur 12. Std.

Tabelle 4

Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt der Rattenhirne nach Commotio

Zeit nach Commotio	H_2O-, Na- und K-gehalt	Kontrolltiere	Commotiotiere
Vorversuch	H_2O	77,80 ± 0,08 (13)	
	Natrium	24,46 ± 0,98 (13)	
	Kalium	40,84 ± 0,53 (13)	
2 Std.	H_2O	77,82 ± 0,5 (8)	77,99 ± 0,05 (8)
	Na	25,22 ± 0,42 (8)	24,47 ± 0,51 (8)
	K	42,56 ± 0,84 (8)	42,26 ± 1,25 (8)
3 Std.	H_2O	77,82 ± 0,16 (8)[1]	78,07 ± 0,13 (10)[1]
	Na	23,20 ± 0,75 (8)	24,34 ± 0,51 (10)
	K	40;80 ± 0,65 (8)[1]	39,98 ± 0,56 (10)[1]
6 Std.	H_2O	77,80 ± 0,16 (8)[1]	78,12 ± 0,10 (10)[1]
	Na	24,54 ± 1,11 (7)	27,20 ± 1,99 (6)
	K	42,82 ± 1,02 (8)	43,12 ± 0,40 (9)
12 Std.	H_2O	77,68 ± 0,15 (5)	78,14 ± 0,21 (5)
	Na	25,00 ± 0,71 (5)	26,50 ± 1,22 (5)
	K	40,48 ± 1,57 (5)	41,58 ± 1,17 (5)
24 Std.	H_2O	[1]77,45 ± 0,16 (11)[2]	[2]78,20 ± 0,10 (9)[2]
	Na	24,25 ± 0,95 (11)	25,94 ± 0,79 (9)
	K	41,90 ± 0,84 (11)	43,21 ± 1,19 (9)

Vergleich von Kontrolltieren mit Commotiotieren. Alle Tiere wurden jeweils 24 Std. lang alle 3 Std. mit 13 cm^3 0,45 % NaCl-Lösung belastet. Wassergehalt der Gehirne in % Feuchtgewicht, Na- und K-Gehalt in mÄq/100 g Trockengewicht; Mittelwerte $\bar{x} \pm s\bar{x}$. Zahl der Bestimmungen in Klammern. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mit $p < 0,05 = 1$; $p < 0,02 = 2$ und $p < 0,01 = 3$ bezeichnet. Verglichen wurde einmal die Kontrollgruppe mit der Commotiogruppe, dann die Einzelgruppen mit den Grundwerten vor der Commotio. (Statist. Methode: Berechnung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte; t-Verteilung nach STUDENT).

Tabelle 5

Natrium- bzw. Kaliumkonzentration des Gehirns

und Konzentrationsgradienten intravasal / extravasal

Zeit nach Commotio		Kontrolle		Commotio	
		Konzentration mÄq/1000ml	Konzentrationsgradienten	Konzentrat. mÄq/1000ml	Konzentrat. gradienten
Vorversuch	Na	69,8	20,1		
	K	116,6	52		
Commotio 2 Std.	Na	71,7	19,6	69,0	20,1
	K	124,1	48,9	119,2	48,7
3 Std.	Na	66,1	21,3	68,4	20,7
	K	116,4	52,6	112,3	57,0
6 Std.	Na	69,0	21,0	75,0	19,7
	K	122,4	54,4	120,8	57,2
12 Std.	Na	71,5	20,3	74,1	19,8
	K	116,2	53,0	116,4	44,5
24 Std.	Na	71,3	20,3	73,7	20,0
	K	121,9	48,0	120,5	51,3

Angegeben ist die Konzentration des Gesamthirnraums; die Konzentrationsgradienten wurden zwischen intravasalem und gesamtextravasalem Raum abgeleitet. (Na i.v./e.v. (10); K i.v./e.v. (1000)). Die Werte sind aufgrund der Tabelle 4 errechnet. Methodik der Berechnung siehe Text.

LITERATUR

ASBY, W., GARZOLI, R.F. and SCHUSTER, E.M.: Amer. J. Physiol. 170: 116 (1952).

BAKAY, L.: Neue Ergebnisse in der BHS-Forschung. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 182: 238 (1961).

BARGMANN, W.: Über die Struktur der Blutkapillaren. Dtsch. Med. Wschr. 83: 1704 (1958).

BARKULIS, S.S. and GEIGER, A.: A study on the incorporation of 14 C-derived from glucose into the free amino acids of the brain cortex. J. Neurochem. 5: 339 (1960).

BRILMAYER, H.: Endocrinological aspects of intracranial hypertension. Acta Endocrinologica 31: 130 (1959).

BRUNNER, A., KUSCHINSKY, G. und PETERS, G.: Die Wasserdiurese und ihre Begrenzung nach ein- oder mehrmaliger oraler Gabe von Wasser bei der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 1 (1958a).

CASSEN, B. and NEFF, R.: Blood-brain-barrier behaviour during temporary concussion. Amer. J. Physiol. 198: 1296 (1960).

CLASEN, R.A., COOKE, P.M., PANDOLFI, S., BOYD, D., BRYAR, G. and CARNECKI, G.: The development and regression of experimentally produced cerebral edema. Int. Neuropath. Kongr. München 1961.

CLASEN, R.A., PROUTY, R.R., BURGHAM, Martin and HASS, G.M.: Treatment of experimental cerebral edema with intravenous hypertonic glucose, albumin and dextran. Surg., Gyn., Obstr. 104/5: 591 (1957).

CROW, H.J.: The blood-brain-barrier in relation to radioactive sodium. Vortrag, gehalten auf dem 2. internat. Kongress für Neuropathologie. Sept. 1955.

DAVSON, H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. London, 1956.

DAVSON, H. and SPAZIANI, E.: The blood-brain-barrier and the extracellular space of brain. J. Physiol. 149: 135 (1959).

DENNY-BROWN, D.: Die Hirnerschütterung. Physiol. Rev. 25: 296 (1945).

DENNY-BROWN, D. und RUSSEL, R.: Experimental cerebral concussion. Brain 64: 93 (1941).

DOBBING, J.: The blood-brain barrier. Physiol. Rev. 41: 130 (1961).

DOW und Mitarbeiter (1945), zit. n. HALLERVORDEN u. QUADBECK.

EDSTRÖM, K. and STEINWALL, O.: The blood-brain barrier phenomen - The relative importance of permeability and cellular transportmechanisms. Acta neurol. Scand. 37: 1 (1961).

EHRLICH (1885), zit. n. EDSTRÖM u. STEINWALL.

EICHELBERGER, C., KOLLROS, J.J. and WALKER, E.: Water, nitrogen and electrolyte content of brain following cerebral concussion. Amer. J. Physiol. 156: 129 (1949).

FARQUHAR, H.C. and HARTMANN, F.J.: Neurological structure and relationships as revealed by electrone microscopy. J. Neuropath. 16: 18 (1957).

FOLCH-PI, zit. nach QUADBECK u. HELMCHEN.

GEIGER, A.: Correlation of brain metabolism and functions by use of a brain perfusion method in situ. Physiol. Rev. 38: 1 (1958).

GELL, F.C., POLIS, B.D. and BAILEY, O.: Effect of acceleration stress on the potassium and sodium concentration of rat brain. Amer. J. Physiol. 183: 23 (1955).

GERLACH, E., DÖRING, H.J. and FLECKENSTEIN, A.: Papierchromatische Studien über die Adenin- und Guanin-Nucleotide sowie andere säurelösliche Phosphorverbindungen des Gehirns bei Narkose, Ischämie und in Abhängigkeit von der Technik der Gewebsentnahme. Pflügers Arch. ges. Physiol. 266: 266 (1958).

GERLACH, J. und BECKER, H.: Störungen der Bluthirnschranke bei gedeckten stumpfen Schädelhirntraumen. Zschr. Naturforschg. 8b: 578 (1953).

GERSCHENFELD, H.M., WALD, F., ZADUNAISKY, J.A. and DE ROBERTIS, E.D.P.: Function of astrologia in the water-ion metabolism of the central nervous system. Neurology (Minn.) 9: 412 (1959).

GOLDMANN (1913), zit. n. EDSTRÖM u. STEINWALL.

GROSS, F.: NNR und Wasser-Salzstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung von Aldosteron. Klin. Wschr. 929: 35 (1956).

GURDJIAN, E.S., WEBSTER, I.E. and STONE, W.F.: (1944), zit. n. STRUCK, G.: Das Hirntrauma im Licht neuer pathophysiologischer und morphologischer Untersuchungsergebnisse. Fortschr. der Neurol. Psychiatr. 9: 509 (1960).

HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sog. Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetiers. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 198: 574 (1959).

HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetierhirn. Acta Neuropath. 1: 9 (1961).

HAGER, H., HIRSCHBERGER, W., BREIT, A. and SCHOLZ, W.: Electron microscopic observations on the x-irradiated central nervous system of the syrian hamster. Proc. Internat. Symposium on the Response of the Nervous system to Jonizing Radiation. Chicago, 1960.

HALLERVORDEN, J. und QUADBECK, G.: Die Hirnerschütterung und ihre Wirkung auf das Gehirn. Dtsch. Med. Wschr. 4: 129 (1957).

HESS, A.: Blood-brain barrier and ground substance of the CNS. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago) 73: 380 (1955).

HOFMEISTER, L. und SCHÄFER, H.: Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißhaushalt beim Schädeltrauma. Med. Klin. 43: 1959 (1959).

HORSTMANN, F. und MEVES, H.: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung. Zschr. Zellforschg. 49: 569 (1959).

KOCZOREK, Kh.R., KARL, J., RIECKER, G., EICKE, M. und WOLFF, H.P.: Über die Behandlung des Mb. Addison mit synth. Aldosteron. Dtsch. Med. Wschr. 1134, 25 (1959).

LAJTHA, A. and MELA, P.: The brain-barrier system.
I. The exchange of free amino-acids between plasma and brain.
J. Neurochem. 7: 210 (1961).

LEWANDOWSKY (1900), zit. n. EDSTRÖM u. STEINWALL.

METZ, R.J.S. and COOPER, W.: Salt retention and uraemia in brain injury.
Brit. Med. J. 5068: 435 (1958).

MEYER, J.S. und DENNY-BROWN, D.: Studies in cerebral circulation in brain injury.
I. Validity of combined local cerebral electropolarography thermometry and steady potentials as an indicator of local circulatory and funtional changes.
Electroencephalogr. 7: 511 (1955).
II. Cerebral concussion.
Electroencephalogr. 7: 529 (1955).

MOORE u. RUSKA (1958), zit. n. BARGMANN.

NELSON, E., BLINZINGER, K.H. and HAGER, H.: Electron microscopic observations on the subarachnoid and perivascular spaces in the brain of syrian hamster.
Neurology (Minneap.) 11: 285 (1961).

NIESSING, K. und VOGELL, W., zit. n. HAGER, H. (1961).

PALADE (1953), zit. n. BARGMANN.

PAPPENHEIMER: Passage of molecules through capillary walls.
Physiol. Rev. 33: 387 (1953).

PETERS, Gerd: Über gedeckte Hirnverletzungen im Tierversuch.
Zbl. Neurochir. 8: 178 (1943).

PETERS, G. und SELBACH, H.: Über die Neutralisationsfähigkeit des Hirngewebes und ihre Beziehung zu den histopathologischen Vorgängen nach exper. Hirncontusionen.
Arch. Psychiatr. 116: 531 (1943).

QUADBECK, G. und HELMCHEN, H.: Steigerung des Phosphatübertritts vom Blut in das ZNS nach schweren Hirnerschütterungen bei der Katze. Zschr. Naturforschg. 10b: 328 (1955).

QUADBECK, G. und RANDERATH, K.: Einfluß der Gehirnerschütterung auf den Übertritt von Methylenblau aus dem Blut in das Gehirn bei der Katze. Zschr. Naturforschg. 10b: 168 (1955).

QUADBECK, G. und SACHSSE, W.: Über den Einfluß von Euphyllin auf die BHS. Nervenarzt 32: 32 (1961).

RIECKER, G. und BUBNOFF, M. v.: Über den intracellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel. Klin. Wschr. 556: 36 (1958).

ROBERTIS DE, E. D. P.; GERSCHENFELD, H. M. and WALD, F.: Cellular mechanism of myelination in CNS. J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 651 (1958).

SCHULTY (1957), zit. n. HAGER.

SHIMODA, A.: Elektronenoptische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderungen bei Hirnödem und Hirnschwellung. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 183: 78 (1961).

SNEDECOR, G. W.: Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology, 4th Edition. The Iowa State College Press, Amer., Iowa, 1950.

THORN, W., PFLEIDERER, G., FROWEIN, R. A. und ROSS, I.: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261: 334 (1955).

THORN, G.W. und RENOLD, A.E.: Helv. Med. Acta 23: (1956).

TSCHIRGI, R.D.: The blood-brain barrier, in: Biology of Neuroglia.
Ed. by WINDLE, W.F. Springfield 1958 (p. 130-138).

TSCHIRGI, R.D., FROST, R.W. and TAYLOR, J.L.: Inhibition of cerebrospinal fluid formation by a carbonic anhydrase inhibitor.
Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 87: 373 (1954).

WAELSCH, H.: Metabolism of glutamic acid and glutamine.
J. Neurochem.

WALLACE, A.M.S.: Récherches physico-chimiques dans l'oedème cérébral.
Rev. Neurol. 79: 283 (1947).

WILBRANDT, W.: J. Pharm. 11: 65 (1959).

WILLIAMS, D. and DENNY-BROWN, D.: Brain 64: 223 (1941).

WINDLE, W.F., RAMBACH, W.A., ROBERT, M.J., DE RAMINENDE, Arellano, GROAT, R.A. and BECKER, R.F.: Water content of the brain after concussion in its noncontributory relation to the histopathology of concussion.
J. Neurosurg. 3: 157 (1946).

WOODBURY, G.M.: Fed. proc. 10: 149 (1951).

WYCKHOFF und YOUNG (1956), zit. n. HAGER, H. (1961).

WOODBURY, Recent. Progress in Hormone Research 10: 65 (1954).

ZÜLCH, K.J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste, in: Handbuch der Neurochir., Bd. III.
Berlin - Göttingen - Heidelberg.

LEBENSLAUF

Am 20. September 1936 wurde ich, Hanns-Jürgen Emil Reulen als Sohn des Zahnarztes Dr. Hans Reulen und seiner Ehefrau Hildegard, geborene Meinhold, in Laichingen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1947 in das Realgymnasium zu Laichingen ein, um 1953 auf das Realgymnasium in Geislingen (Stg.) überzuwechseln. Im Frühjahr 1956 legte ich dort meine Reifeprüfung ab und begann anschließend das Studium der Medizin an der Universität in München. Im Sommer 1958 bestand ich dort nach 5 Semestern das Physikum, und beschloß nach 11 Semestern am 19.12.1961 mein Studium mit dem Staatsexamen.

Vom 1.2.1962 bis 31.8.1962 war ich als Medizinalassistent auf der gynäkologisch-chirurgischen Abteilung am Kreiskrankenhaus Neumarkt-St. Veit tätig; meine Pflichtzeit in der Inneren Medizin leiste ich augenblicklich an der I. Medizinischen Universitätsklinik München ab.